Aus der Abteilung für experimentelle Biologie der anatomischen Anstalt der Universität in München.
Leiter der Abteilung: Professor Dr. Romeis.

Untersuchungen über das quantitative Verhalten des lymphoiden Gewebes im Darm der weißen Maus.

1. Das Verhalten des lymphoiden Gewebes im Laufe der normalen Entwicklung.
2. Die Beeinflussung des lymphoiden Gewebes durch Schilddrüsenverabreichung.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt

und einer Hohen medizinischen Fakultät der Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Paul Zeitler aus München.

München 1928.

Aus der Abteilung für experimentelle Biologie der anatomischen Anstalt der Universität in München.
Leiter der Abteilung: Professor Dr. Romeis.

Untersuchungen über das quantitative Verhalten des lymphoiden Gewebes im Darm der weißen Maus.

1. Das Verhalten des lymphoiden Gewebes im Laufe der normalen Entwicklung.
2. Die Beeinflussung des lymphoiden Gewebes durch Schilddrüsenverabreichung.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt
und einer Hohen medizinischen Fakultät der
Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München
vorgelegt von

Paul Zeitler aus München.

München 1928.

Referent: Geheimrat Prof. Dr. Mollier.

Druck von R. Oldenbourg in München.

Über das quantitative Verhalten des lymphoiden Gewebes in der Darmschleimhaut der Maus liegen bis jetzt noch keinerlei Untersuchungen vor. Und doch bietet sich gerade hier in Anbetracht der geringen Größe des Tieres die Möglichkeit, die im Laufe der Entwicklung eintretenden Veränderungen des lymphoiden Gewebes besonders leicht zu verfolgen und seine Beeinflußbarkeit experimentell zu prüfen. Obgleich nachfolgende Untersuchungen infolge beschränkter Zeit nicht in dem wünschenswerten Ausmaß ausgeführt wurden, brachten sie doch Ergebnisse, welche die Veröffentlichung rechtfertigen dürften.

Die ersten quantitativen Untersuchungen des lymphoiden Darmgewebes stammen von Passow (1883). Er zählte an 45 menschlichen Därmen Follikel und Peyersche Haufen, maß die Flächeninhalte der letzteren, nachdem er sie gepaust hatte mit dem Planimeter, während er die der Därme aus ihren Längen und mittleren Breiten berechnete. Das Ergebnis der Arbeit ist in kurzer Zusammenfassung folgendes: die Differenzen des lymphoiden Gewebes bei den einzelnen Individuen sind sehr groß. Bei Kindern ebenso wie bei Erwachsenen. Die Unterschiede bei Erwachsenen werden durch die schon im Kindesalter vorhandenen erklärt. Das Lebensalter wirkt in keiner Weise vermehrend oder vermindernd auf die Solitärfollikel und Peyerschen Haufen, denn das quantitative Verhalten des lymphatischen Apparates bleibt durch das ganze Leben gleich. Die starke individuelle Verschiedenheit rechtfertigt die Annahme einer lymphatischen Konstitution im Sinne Virchows.

Der Wert dieser mühevollen Arbeit wird durch die pathologische Beschaffenheit des von Passow untersuchten Materials stark beeinträchtigt. Auch ist es kaum möglich, ohne Vorbehandlung und Färbung der Därme die Solitärfollikel genauer zu zählen.

Einen wesentlichen Fortschritt bedeuteten die Messungen, die May (1903) an Haussäugetieren vornahm. Er zählte und maß die Peyerschen Haufen und setzte die Summe ihrer Längsdurchmesser in Beziehung zur Dünndarmlänge. Hierbei beobachtete er bei den meisten der untersuchten Tiere (Pferd, Rind, Ziege, Hund, Katze), daß „die Darmschleimhaut der jungen, im Wachstum begriffenen Tiere reicher

an zytoplastischem Gewebe ist als die der ausgewachsenen und alten Tiere. Mit dem zunehmenden Alter nimmt das zytoplastische Gewebe an Menge ab. Bei den jungen, wachsenden Tieren sind die Follikelplatten zahlreicher, dicker und einzelne auch größer." In welchem Alter die Involution des lymphoiden Gewebes beginnt, wurde nicht festgestellt. „Das Geschlecht der Tiere hat auf den Reichtum der Darmschleimhaut an Lymphknötchen scheinbar keinen Einfluß. Nur beim Schwein trat kein deutlicher Unterschied bezüglich der Menge des zytoplastischen Gewebes im Darmkanal wachsender und ausgewachsener Tiere hervor." Da Verfasser dem lymphoiden Gewebe u. a. die Aufgabe der Abwehr zuschreibt, findet er es verständlich, weshalb es gerade beim Schwein, das infolge seiner Ernährungsweise Infektionskrankheiten besonders leicht ausgesetzt ist, auch späterhin so stark ausgebildet bleibt.

Diese Ansicht wird durch eine Beobachtung Trautmanns gestützt, der die Ausbildung des lymphoiden Gewebes im Schweinemagen verfolgte. Bei Neugeborenen fand er, wie beim älteren Foetus erst Anfänge der Lymphknötchenbildung. Mit 4—6 Wochen besitzt das Ferkel stellenweise bereits deutliche Keimzentrenbildung. Eine ganz ungewöhnliche Ausbildung tritt beim Absetzen des Jungen von der Mutter ein, also dann, wenn das Tier artfremde und unreine Nahrung aufzunehmen beginnt. Mit dem 4. Monat erreicht das lymphoide Gewebe seinen Höhepunkt. Im sog. „kleinen Magen", einem künstlichen Magen, der Schädlichkeiten besonders ausgesetzt wurde und bei absichtlich verunreinigter Nahrung erfuhr es eine kräftigere Ausbildung als sonst. Diese Beobachtung veranlaßte Trautmann außer den engen funktionellen Beziehungen, die er zu den Kardiadrüsen annimmt, auch die Aufgabe der „Abwehr schädlicher, krankmachender Stoffe" anzunehmen. Trautmanns Ansicht kommt dabei jener von Hellman nahe, welcher in den Sekundärfollikeln „Reaktionsherde", „Reaktionszentren" gegen in das lymphoide Gewebe eindringende Reizstoffe (Bakterien und andere toxische Stoffe) sieht.

Neuerdings wurden bei Hunden und Katzen die Peyerschen Haufen von Arnsdorff gezählt und gemessen. Für den Hund konnte auch dieser Autor feststellen, daß sich bei jüngeren Tieren das lymphoide Gewebe in stärkerer Ausbildung vorfinde als bei den älteren. Die große Endplatte im Ileum sei nach dem zweiten Lebensjahr nur ausnahmsweise noch vorhanden. Seine Angaben über die Katze dagegen weichen von jenen Mays ab: „Wenn man überhaupt von einem Einfluß des Lebensalters der Katze auf das Vorkommen der Noduli aggregati sprechen will, so könnte man höchstens sagen, daß die jüngsten Tiere verhältnismäßig wenig Noduli aufweisen." Auch May hatte keine so

starken Unterschiede in der Ausbildung des lymphoiden Gewebes bei alten und jungen Katzen gefunden wie beim Hund oder gar bei den Pflanzenfressern. Wenn man liest, daß Arnsdorff bei einer 9 Monate alten Katze nur zwei Noduli aggregati, bei einer 6 Monate alten dagegen 8 gefunden habe, oder daß eine 4jährige Katze 7 Peyersche Haufen, eine 1jährige aber nur 3 besessen habe, darf man wohl vermuten, daß es sich bei den jungen Tieren um pathologisch verändertes Material handelte. Leider fehlen hierüber irgendwelche Angaben. Arnsdorff tritt außerdem der Ansicht entgegen, „daß die Noduli immer gegenüber der Mesenterialanheftung ihre Lage haben." Sie liegen zum Teil auch an der Mesenterialanheftung.

Erst Hellmans sorgfältigen Untersuchungen über: „Die normale Menge des lymphoiden Gewebes beim Kaninchen in verschiedenen postfötalen Altern" (1914) verdanken wir eine genauere Kenntnis des Mengenwechsels im gesamten lymphatischen Apparat. Während man sich vordem begnügt hatte, jeweils ein Gebiet des lymphoiden Gewebes herauszugreifen, stellte Hellman die normale Menge des lymphoiden Gewebes beim Kaninchen in den verschiedenen Altern des postfötalen Lebens sowohl an verschiedenen Stellen innerhalb des Organismus, als auch möglichst gewichtsmäßig in seiner Gesamtheit fest. Untersucht wurden Skapular-, Inguinal-, Hals-, Popliteal- und Mesenteriallymphdrüsen mit und ohne ihren Gehalt an Lymphe. Ferner wurde das Gewicht des in der Appendix, im Sacculus rotundus, in der an der Valvula Bauhini gelegenen größeren Peyerschen Platte befindlichen lymphoiden Gewebes aus Zeichnungen, die nach vergrößerten Schnitten angefertigt waren, berechnet. Das lymphoide Darmgewebe wurde also nicht vollständig, sondern nur an den Orten seiner stärksten Ausprägung untersucht. Auf ähnliche Weise bestimmte Hellman den Gehalt der Milz und der Gaumentonsillen an lymphoidem Gewebe.

Er achtete dabei ferner auf das Verhältnis der Menge des lymphoiden Gewebes zum Körper- und Skelettgewicht und zum Ernährungszustand. Der „Totalbestand" des lymphoiden Gewebes nimmt bis zum Alter von 5 Monaten rasch zu und erfährt dann eine vorübergehende Abnahme. Etwa im siebenten Lebensmonat tritt erneutes Wachstum ein. Im zehnten Monat ist das lymphoide Gewebe am reichsten ausgebildet, darauf beginnt die Altersinvolution. Nicht an allen Orten des Körpers verhält sich das lymphoide Gewebe gleichmäßig. Vielmehr setzt sich die Kurve des „Totalbestandes" aus zwei verschiedenen Kurven zusammen: „ein Teil des lymphoiden Gewebes (ungefähr 40%) erreicht beim Alter von ungefähr 5 Monaten (also zur Zeit der Geschlechtsreife) seine höchste Entwicklung, worauf Altersinvolution eintritt; ein anderer Teil (ungefähr 60%) zeigt nach dem Alter von

5 Monaten einen Stillstand in seinem Wachstum, dann setzt es neuerdings bis zum Alter von 10 Monaten ein, worauf sich, also ehe das allgemeine Wachstum des Tieres abgeschlossen ist, auch bei diesem Teil Altersinvolution einstellt." Zur ersten Gruppe gehören Skapular-, Inguinal-, Mesenteriallymphdrüsen, das lymphoide Gewebe der Milz und des in der Valvula Bauhini gelegenen Peyerschen Haufen. Die zweite Gruppe bilden die Hals- und Popliteallymphdrüsen, das lymphoide Gewebe der Appendix und des Sacculus rotundus.

Darauf sei noch besonders hingewiesen, daß sich innerhalb des Darmtraktes das lymphoide Gewebe nicht gleichmäßig verhielt. Die Peyersche Platte der Valvula Bauhini steht im 5. Monat auf der Höhe ihrer Ausbildung, während das lymphoide Gewebe der Appendix und des Sacculus rotundus nach dieser Zeit eine Rückbildung und dann erst seine volle Entwicklung erfährt.

Schwieriger gestalten sich die Untersuchungen des lymphoiden Gewebes beim Menschen. Da es aus mehrfachen Gründen unmöglich ist seinen „Totalbestand" zu ermitteln, begnügt sich Hellman einstweilen mit der Untersuchung des Darmes, des Mesenteriums und der Milz. Über Darm und Milz liegen eingehende Studien vor. Die Därme, welche Hellman untersuchte, stammen einerseits von Verunglückten und von Selbstmördern, um die normale Menge des lymphoiden Gewebes an ihnen festzustellen, andererseits von allerlei Krankheitsfällen, um die Breite der pathologischen Variation zu erkennen. Es fand sich, daß „das lymphoide Gewebe im Darm in allen Fällen von plötzlich eingetretenem Tode, sowohl bei Unglücksfällen wie bei Selbstmord kräftig entwickelt war". „Der Entwicklungszustand des lymphoiden Gewebes in diesen unzweifelhaft in überwiegender Anzahl vollkommen normalen Fällen war sogar so kräftig, daß dieser, soweit ich bisher urteilen konnte, bei den Fällen von Infektionskrankheiten, die ich untersucht habe, wie Scharlach, allgemeiner Sepsis usw., keine sicher konstatierbaren höheren Grade erreichte. Bei anderen Krankheitszuständen, besonders wenn die Krankheit längere Zeit dauerte, scheint die Menge des lymphoiden Gewebes in der Regel verringert zu sein. Bei der Regelmäßigkeit, mit der diese Verhältnisse zutage treten, kann es sich nicht um individuelle Variationen handeln." Der Höhepunkt der Entwicklung des lymphoiden Darmgewebes scheint, wenn es überhaupt erlaubt ist, aus der verhältnismäßig geringen Zahl von genauer untersuchten Därmen Schlüsse zu ziehen, im 13. Lebensjahr, also in der Zeit der Geschlechtsreife zu liegen. Eine Stütze erhält diese Annahme durch das Verhalten der menschlichen Milz, deren lymphoides Gewebe zu eben dieser Zeit am besten entwickelt ist.

Carlens untersuchte das lymphatische Gewebe des Darmkanals

bei einigen Haustieren. Durch Abpräparieren der Peyerschen Haufen aus der Darmwand und Wägen des Darmes sowohl wie der Peyerschen Haufen kam er zu genauen Werten, welche den Alterswechsel dieser Gewebsart im Darm des Rindes und des Schweines deutlich zeigen. Das Verhalten der Solitärknötchen sowie der von Carlens beschriebenen lymphatischen Darmkrypten wird nur schätzungsweise angegeben. Danach erfolgt zur Zeit der Geschlechtsreife eine Rückbildung des lymphatischen Darmgewebes. „Zuerst schwindet die Ileozökalplatte, während zu dieser Zeit eine weitere Zunahme des l. G. der übrigen Platten zu beobachten ist. Einige Zeit später, aber bevor das allgemeine Wachstum des Tieres abgeschlossen ist, stellt sich die Altersinvolution auch bei diesem Teil ein." „Bei sehr alten Tieren ist die Darmwand oft an den Stellen, wo Platten vorher vorhanden waren, dünner als an anderen Stellen. Die Peyerschen Platten schwinden aber nie vollständig." Beim Schwein kommt die Altersinvolution nicht in gleich hohem Grad wie bei den Pflanzenfressern zum Vorschein. Beim ersteren kommt nämlich die Reduktion hauptsächlich bei der Ileozökalplatte zum Ausdruck, während das l. G. der übrigen Platten im spätesten Alter der untersuchten Schweine noch gut beibehalten war. Anders scheint es sich mit den Solitärknötchen zu verhalten, deren Zahl mit dem Schwinden der Peyerschen Haufen zunimmt. Genauere Beobachtung aber zeigt, daß „die bei alten Tieren vorhandenen zahlreichen Solitärknötchen Reste der Peyerschen Platten sind". Von diesen Resten abgesehen, kommen Solitärknötchen bei alten Tieren bedeutend spärlicher vor als bei jungen. Auch das l. G. der lymphatischen Darmkrypten ist der Altersinvolution unterworfen, die etwas später als bei den Peyerschen Platten eintritt.

Technik.

Schon Sappey (zit. bei Hellman) hatte gefunden, daß die Durchsichtigkeit des Darmes und die Sichtbarkeit der Solitärfollikel erhöht werden durch Behandlung mit Essigsäure. Diese Erfahrung verwandte auch Hellman bei seinen Untersuchungen. Seine Technik wurde im hiesigen Institut von Med.-Praktikantin Frl. H. Kahnert derart modifiziert, daß sie gestattet, das lymphoide Gewebe im Darm der Maus mit hinreichender Genauigkeit zu bestimmen. Hiernach werden die Därme am Mesenterialansatz, die Blinddärme an ihrer großen und kleinen Kurvatur aufgeschnitten. Sofort entfernt man im Wasser, am besten durch vorsichtiges Abstreifen mit dem Finger den Darminhalt. Darauf kommen die Därme 12—24 Stunden in fließendes Wasser. Beim Herausnehmen müssen sie ganz weiß sein und dürfen keine Spuren von

Darminhalt oder Schleim mehr zeigen. Nun werden sie mit 3proz. Essigsäure behandelt, bis sie zerstreutes Tageslicht gleichmäßig durchscheinen lassen und auch die Solitärfollikel des Dickdarmes deutlich hervortreten. Nachdem die Därme in mehrmals gewechseltem Wasser sorgfältig gespült wurden, werden sie für 12—24 Stunden in Harris-Haematoxylin (Verdünnung 1:100) gelegt. Dies muß in einem weiten Gefäß geschehen; denn, wenn der Darm nicht genügend entfaltet werden kann, leidet darunter die Färbung oder bleibt stellenweise ganz aus. Die Differenzierung der meist etwas überfärbten Präparate geschieht in 3proz. Essigsäure. Öfters genügt ein langsames Durchspülen. Manchmal, wenn die Färbung wegen irgendwelcher Unregelmäßigkeiten wiederholt werden mußte, war es nötig, die Därme eine Stunde und länger in Essigsäure liegen zu lassen. Die Differenzierung genügt, wenn sich die kleineren Solitärfollikel deutlich gegen das hellere Darmgewebe abheben. Um dies festzustellen, zieht man ein Stück Darm über eine Glasplatte und betrachtet es gegen das Licht. Dabei hat man zu bedenken, daß die Därme im Canadabalsam etwas nachdunkeln, daß man also eher etwas zu viel, denn zu wenig differenzieren muß. Der Dickdarm bedarf öfters einer längeren Differenzierung als der Dünndarm. Nun kommen die Präparate etwa 3 Stunden in Brunnenwasser, darauf 6 Stunden in 60proz. Alkohol und schließlich je 12 Stunden in 70, 80 und 96proz. Alkohol. Zwei Stunden in absoluten Alkohol, der nach der ersten Stunde gewechselt wird, dann in Methylbenzoat 24 Stunden, welches ebenfalls einmal gewechselt wird. Die Einbettung der Präparate geschieht in Canadabalsam. Dazu wird der Darm in etwa 5 cm lange Stücke zerschnitten, die in ihrer natürlichen Reihenfolge nebeneinander auf Glasplatten (9 × 12 cm) ausgebreitet werden. Der Blinddarm ist in zwei Hälften gespalten und wird ebenso ausgebreitet. Nun wird vorsichtig Canadabalsam aufgegossen und eine kleine Glasplatte aufgelegt. Man muß sich davor hüten, diese Deckplatte aufzupressen, weil hierdurch die Genauigkeit des Untersuchungsergebnisses beeinträchtigt würde. Es empfiehlt sich daher, an den Ecken dieser Deckplatte mehrere aufeinander geschichtete Deckgläschen unterzulegen. Öfters muß während der nächsten Wochen vom Rand der Deckplatte her Balsam nachgefüllt und zuletzt noch eine Schutzleiste aus Paraffin angebracht werden. Mittels eines Projektionsapparates für Diapositive vergrößert man nun die Präparate 10fach und zeichnet auf ein senkrecht stehendes Zeichenbrett die Umrisse der Darmstücke. Ein auf durchscheinendem Papier angefertigtes und zwischen zwei Glasplatten geklebtes Zentimetermaß ermöglicht eine rasche Einstellung auf die gleiche vorgeschriebene Vergrößerung. Die Flächeninhalte der gezeichneten Därme werden dann mit dem Plani-

meter gemessen. Für die Peyerschen Haufen und namentlich für die Solitärfollikel erwies sich die zehnfache Vergrößerung als ungenügend. Sie wurden daher im Edingerschen Projektionsapparat in 30facher Vergrößerung gezeichnet und gemessen. Das lymphoide Gewebe wurde beim Zeichnen nach vier Größengruppen geordnet, wobei Solitärfollikel und Peyersche Haufen nicht getrennt wurden. Es ließe sich eine solche Trennung auch schwer durchführen, da die Unterscheidung zwischen einem großen Solitärfollikel und einem kleinen Peyerschen Haufen bei der angewandten Art der Technik oft kaum möglich ist und die Größe des Follikels keine sicheren Anhaltspunkte gibt. In der ersten Gruppe wurden alle Follikel aufgenommen, deren größter Durchmesser bei 30facher Vergrößerung zwischen 0,5 und 1,5 cm lag. Diese Gruppe besteht ausschließlich aus Solitärfollikeln ohne Rücksicht auf etwa vorhandene Sekundärknötchen. In Gruppe II befinden sich Follikel und kleinste Peyersche Haufen, deren größter Durchmesser 1,5—3,0 cm betrug. Die nächsten beiden Gruppen bestehen aus Peyerschen Haufen mit dem größten Durchmesser von 3—6 cm und 6 cm und darüber. Außerdem wurde immer die Zahl der in jeder Gruppe aufgenommenen lymphoiden Gebilde bestimmt.

Eigene Beobachtungen.

I. normale Tiere.

Soweit darauf geachtet wurde, saßen die Peyerschen Haufen nie an der Stelle des Mesenterialansatzes. Sie sind etwas erhaben und setzen sich deutlich gegen die Umgebung ab. Auch ohne besondere Behandlung mit Essigsäure und Haematoxylin sind die größeren unter ihnen leicht mit bloßem Auge zu erkennen. Ihre Form ist gewöhnlich mehr rund oder oval, nur ausnahmsweise bandartig. Niemals wurden „Platten" mit vorwiegend flächenhafter Ausdehnung beobachtet, die eine ähnliche Anhäufung von l. G. darstellen, wie wir sie im Darm des Pferdes, des Rindes oder des Schweines finden. Deshalb ist es richtiger, bei der Maus von Peyerschen „Haufen" als von „Platten" zu sprechen. Diese Anordnung des l. G. rechtfertigt auch die hier durchgeführten, von Carlens für seine Versuchstiere aber mit guter Begründung abgelehnte Methode der Messung. Mengenänderungen werden bei plattenförmiger Ausbreitung des l. G. vorwiegend in der Dicke der Platte, also durch Veränderung des kleinsten Durchmessers zum Ausdruck kommen, während bei kleineren Anhäufungen l. G.s mit nicht allzu großer Differenz der einzelnen Durchmesser die Änderungen nach allen Richtungen ziemlich gleichmäßig sein werden und hier die zweidimen-

sionale Messung hinreichende Genauigkeit gewährt. Vor allem aber ist ein so sorgfältiges Auspräparieren der Peyerschen Haufen, wie sie die von Carlens geübte Messung zur Voraussetzung hat, wegen der Kleinheit dieser Gewebsstücke bei der Maus nicht möglich und die Fehler würden durch ein Zuviel oder Zuwenig nicht unbeträchtlich vermehrt. Die sorgfältige Erfassung der Solitärfollikel kann als besonderer Vorzug der hier angewandten Methode gebucht werden.

Die Zahl der Peyerschen Haufen ist eine ziemlich konstante, während aller untersuchter Lebensalter. Sie nimmt bei den höheren Altern eher etwas zu, was aber wohl darauf zurückzuführen ist, daß hier gelegentlich einige Solitärfollikel sich so nahe kommen, daß sie den Eindruck von Peyerschen Haufen erwecken können. Die große Zahl der Solitärfollikel in den letzten 3 Reihen (5 und 6 Monate und 1—1½ Jahre alte Tiere) ist also sicher nicht durch eine teilweise Auflösung Peyerscher Haufen zu erklären.

Die größeren Solitärfollikel des Dickdarms sind noch mit freiem Auge sichtbar. Die Verteilung des lymphoiden Gewebes im Dünndarm ist ziemlich unregelmäßig. Es läßt sich mit Bestimmtheit nur sagen, daß das auf den Pylorus folgende Darmstück auf eine Strecke von 1—3 cm hin frei von lymphoidem Gewebe ist. Dann folgen in kurzen Abständen mehrere Peyersche Haufen, gewöhnlich sind es 2—3, welche eine Strecke von 1—3 cm einnehmen. Daran schließt sich wieder ein Darmstück ohne lymphoides Gewebe, das eine sehr wechselnde Länge (1,2—10,2 cm) besitzt. Irgendeine Regelmäßigkeit kann weiterhin im Dünndarm nicht mehr festgestellt werden. An der Spitze des Blinddarms befindet sich immer ein besonders kräftig entwickelter Peyerscher Haufen, der oft der größte des ganzen Darmes ist. Auch der Dickdarm enthält einige Peyersche Haufen, doch erreichen sie nie die Größe derer im Dünndarm. Eine „Ileozökalplatte", wie sie bei vielen anderen Säugetieren (Rind, Schaf, Reh, Pferd, Schwein) beschrieben wird, fand sich nie. Die Solitärfollikel sind im Dickdarm, namentlich in der analen Hälfte am besten ausgebildet und zahlenmäßig hier am stärksten vertreten. Die Solitärfollikel des Dünndarms bleiben dagegen immer klein und erreichen daher, selbst wenn sie ihnen auch einmal zahlenmäßig überlegen sind, an Menge nie die des Dickdarms.

Zu nachfolgenden Untersuchungen wurden für jede Gruppe gesunde Tiere eines Wurfes und beider Geschlechter genommen, um einerseits möglichst gleichartiges Material zu erhalten und dann auch etwaige Unterschiede der Geschlechter festzustellen. Außer den nach viererlei Größengruppen geordneten Follikeln wurden die Darmflächen gemessen und zur Summe des lymphoiden Gewebes in Beziehung gebracht.

Die I. Reihe besteht aus vier zwei Wochen alten Tieren, zwei männlichen und zwei weiblichen, die nur geringe Verschiedenheiten des Gewichtes zeigen. Die Größe der Darmoberfläche entspricht hier dem Gewicht der Tiere. Anders verhält es sich mit dem lymphoiden Gewebe. Die größten Mengen desselben finden sich bei den Tieren c) und d), welche die extremsten Werte in bezug auf Gewicht und Darmoberfläche aufweisen. Dementsprechend ist natürlich auch die Verschiedenheit der auf die Flächeneinheit treffenden Menge des lymphoiden Gewebes eine beträchtliche. Die meisten der Haufen gehören der Größe II an. Gruppe IV ist in diesem Alter noch nicht vertreten. Die geringe Zahl der Solitärfollikel, die nur ganz vereinzelt und nicht bei allen Tieren zu finden waren, fällt auf.

Die II. Reihe wird von einer männlichen Maus und von vier weiblichen, 21 Tage alten Mäusen gebildet. Die beiden äußersten Gewichte sind um 1 g verschieden. Ein Vergleich mit Reihe I ergibt ein verhältnismäßig rascheres Wachstum der Darmfläche als des Körpergewichtes. Mit dieser schnellen Größenzunahme des Darmes hält auch das lymphoide Gewebe nicht Schritt. Darum ist trotz der Zunahme seines absoluten Wertes eine Verminderung seiner Menge pro Flächeneinheit festzustellen. Das meiste lymphoide Gewebe liegt nunmehr in der dritten Größengruppe, die IV. Gruppe ist auch hier noch nicht vertreten. Dagegen enthält Gruppe I hier mehr lymphoides Gewebe als in der I. Reihe.

In der III. Reihe befinden sich ein weibliches und drei männliche einen Monat alte Tiere. Trotz der beträchtlichen Verschiedenheit der Gewichte sind die Darmflächen annähernd gleich groß. Das lymphoide Gewebe aber weist stärkere Schwankungen auf als bei der vorigen Reihe. Ein Vergleich mit ihr zeigt, daß bei Reihe III die Darmfläche um etwa ein Drittel größer ist als bei Reihe II, das lymphoide Gewebe dagegen um das 1½fache. Dagegen trifft hier auf die Flächeneinheit fast doppelt soviel lymphoides Gewebe als in der letzten Reihe. Seine Hauptmenge liegt wieder in der III. Gruppe, doch sind bei drei Tieren schon die großen Peyerschen Haufen, welche der IV. Gruppe angehören, zu finden.

Reihe IV besteht aus zwei männlichen und drei weiblichen Tieren im Alter von 3 Monaten. Den starken Verschiedenheiten der Gewichte entsprechen solche der Darmflächen und des lymphoiden Gewebes. Die Beziehungen zwischen Gewicht und Darmfläche einerseits, Darmfläche und lymphoidem Gewebe andererseits scheinen hier besonders klar zu sein: Die Größenordnung ist für Gewicht, Darmfläche und lymphoides Gewebe die nämliche. Die Hauptmenge des lymphoiden Gewebes liegt in der IV. Gruppe. Auch hat die erste Gruppe bedeutend an Größe zugenommen. Außer der absoluten Zunahme des lymphoiden Gewebes ist die relative immer noch sehr beträchtlich.

In der V. Reihe befinden sich zwei männliche und drei weibliche, 5 Monate alte Tiere. Die Gewichtsunterschiede sind groß, weil Tier a) trächtig war. Aus diesem Grunde wurde der mittlere Gewichtswert für die Tiere zweimal berechnet, nämlich mit Tier a) und ohne dieses. Das Tier aus der Reihe überhaupt auszuschließen, lag kein Grund vor, da seine anderen

Werte innerhalb der von den übrigen Tieren gegebenen Grenzwerte liegen. Unter den nicht schwangeren Tieren besitzt das schwerste Tier b) den kleinsten Darm und die geringste Menge lymphoiden Gewebes, doch ist sein relativer Reichtum ein großer, um die Hälfte höher als bei Tier e), dem leichtesten der ganzen Reihe, welches die größte Darmfläche und absolut die größte Menge des lymphoiden Gewebes aufweist. Auch bei dieser Reihe ergibt ein Vergleich mit der vorhergehenden noch eine Vermehrung des lymphoiden Gewebes, die sich wegen der bedeutenden Vergrößerung der Darmflächen stärker in den absoluten Zahlen als in den relativen ausdrückt.

Reihe VI. Zehn weibliche Tiere im Alter von 6 Monaten aus vier verschiedenen Würfen (Tier 1—3; 4 und 5; 6—8; 9 und 10). Die Tiere 1—5 haben einmal geworfen. Gegenüber den Tieren der letzten Reihe kann man eine beträchtliche Gewichtszunahme feststellen. Der Mittelwert nimmt um 4,3 g zu, während die Darmflächen sich nicht wesentlich verändern. Auffallend aber ist die starke Abnahme des l. G., dessen Mittelwert von 0,513 auf 0,256, also genau auf die Hälfte gefallen ist. Am deutlichsten findet diese Veränderung in der 4. Größengruppe ihren Ausdruck, wo das l. G. auf den vierten Teil zurückgegangen ist (von 0,362 auf 0,083). Während in Reihe V 9—10 Peyersche Haufen in Gruppe IV zu zählen waren, finden sich jetzt nur noch etwa 3. Innerhalb der Reihe VI finden wir zwischen den Tieren, welche einmal geworfen haben (1—5) und den jungfräulichen Tieren (6—10) nur geringe Unterschiede. Das Körpergewicht beträgt bei 1—5 etwa um 1 g mehr als bei 6—10 (Mittelwert 24,68 g gegenüber 23,52 g), ebenso ist hier die Summe des l. G. etwas größer (0,279 gegenüber 0,234), während die Darmfläche selbst kleiner ist (20,87 gegen 21,76).

In der letzten, der VII. Reihe befinden sich 8 Tiere aus verschiedenen Würfen, vier männliche und vier weibliche im Alter von 1—1½ Jahren. Die Tiere waren äußerlich alle gesund und kräftig und zeigten keine Alterserscheinungen. Da als Lebensdauer der weißen Maus 2—2½ Jahre angegeben werden, waren solche auch noch nicht zu erwarten. Bei der Sektion stellte sich heraus, daß Tier g) an einer Darmentzündung litt. Der Darm war auffallend weit, was wohl auf die starke Gasfüllung zurückzuführen ist. Da die Krankheit sicher auch das lymphoide Gewebe beeinflußt hatte — seine absolute Menge ist die geringste innerhalb der ganzen Reihe — wurden die Werte dieses Tieres bei der Berechnung der Mittelwerte ausgeschlossen. Ebenso wurde mit Tier h) verfahren, das einen Bandwurm und gleichzeitig eine selten große Darmfläche besaß. Die Tiere e) und f) zeigten einen außergewöhnlichen Fettreichtum. Gewicht und Darmflächen sind in dieser Reihe nur um weniges größer als in der vorigen. Dagegen findet man im Vergleich zur VI. Reihe einen bedeutend höheren Gesamtwert des lymphoiden Gewebes, der sich auch in einem höheren relativen Wert ausdrückt. Die Hauptmenge des lymphoiden Gewebes stellen die großen, der IV. Gruppe angehörenden Peyerschen Haufen dar. Bemerkenswert ist der Reichtum der Därme an kleinsten Solitärfollikeln, welche auch im Dünndarm nicht selten sind. Auch hier besitzt das leichteste Tier mit der kleinsten Darmfläche die größte Menge lymphoiden Gewebes.

Mittelwerte der Normaltiere.

Reihe Nr.	Alter	Gewicht G	Darmfläche qcm	Fläche des lymphoiden Darmgew. in qcm				Summe des l. G. qcm	auf 1 cm² Darmfl. trifft an l. G.
				1. Größe	2. Größe	3. Größe	4. Größe		
1	15 Tage	5,5	4,58	0,002	0,042	0,016	—	0,060	0,0131
2	21 Tage	8,8	8,50	0,005	0,034	0,037		0,076	0,0089
3	1 Monat	11,4	12,34	0,004	0,017	0,140	0,039	0,200	0,0161
4	3 Monate	17,5	14,75	0,011	0,017	0,133	0,156	0,317	0,0215
5	5 Monate	19,8*	21,26	0,035	0,018	0,098	0,362	0,513	0,0242
6	6 Monate	24,1	21,32	0,012	0,032	0,129	0,083	0,256	0,0121
7	1—1½ Jahre	24,5	23,17	0,030	0,017	0,100	0,344	0,491	0,0208

* ohne Tier A 19,0.

Besprechung der Ergebnisse.

Die Untersuchung ergibt also bei 14 und 21 Tage alten Tieren eine langsame Entwicklung des lymphoiden Darmgewebes, die dem raschen Wachstum des übrigen Körpers, insbesondere des Darmes nicht entspricht. Deshalb tritt für kürzere Zeit eine relative Verarmung des Darmes an lymphoidem Gewebe ein. Bald aber beginnt ein kräftiges Wachstum, das bis zum 5. Monat zu immer höheren absoluten und trotz gleichzeitiger Vergrößerung der Darmfläche auch höheren relativen Werten führt. Das langsame Wachstum des lymphoiden Gewebes in der dritten Lebenswoche fällt, wie ein Vergleich mit den von Saller (1928) gebrachten Kurven der relativen Zuwachsraten für die einzelnen Lebenswochen der männlichen und weiblichen Hausmaus zeigt, mit der Zeit zwischen erstem und zweitem Wachstumszyklus, zusammen, die starke Zunahme während der folgenden Woche entspricht dem zweiten Zyklus. Hellman erwähnt die Beziehungen zwischen dem Mengenwechsel des lymphoiden Gewebes und dem vielleicht auch beim Kaninchen bestehenden Wachstumsrhythmus nicht. Die normale Frühinvolution scheint nach dem 5. Monat plötzlich und kräftig einzusetzen, denn schon im 6. Monat finden wir trotz weiteren Wachstums des Darmes das lymphoide Gewebe bedeutend vermindert. Bei den Tieren der VII. Reihe war die Summe des lymphoiden Darmgewebes deutlich höher als bei den 6 Monate alten Tieren, doch erreichte sie nicht mehr die Werte, welche sie bei den 5 Monate alten aufwies. Die Beobachtung der Zunahme des lymphoiden Gewebes im Alter war völlig unerwartet, da sie bisher ganz allein dasteht. Man könnte sie in Parallele setzen zu der Tatsache, daß beim Schwein,

im Gegensatz zu den pflanzenfressenden Haustieren, die Reduktion sich nur an der Ileozökalplatte bemerkbar macht, während das übrige l. G. bis in das höchste Alter erhalten bleibt (Carlens). Beziehungen zwischen Geschlecht und Menge des lymphoiden Gewebes konnten nicht nachgewiesen werden. Sogar bei einem trächtigen Tier, das sich zufällig in der V. Reihe befand, wurden außer einem höheren Körpergewicht und einer großen Darmfläche keine abnormen Werte gefunden. Hier sei auch auf einige trächtige Tiere in den später beschriebenen Versuchen A und B hingewiesen. Es handelt sich um die Kontrollen Nr. 48 und Nr. 55 aus den Thyroxinversuchen und das Thyroxintier Nr. 57. Wie Tier *a* aus der Reihe V. so finden wir auch bei den Tieren aus den beiden Versuchen auffallend große Därme, bei Kontrolle Nr. 48 erreicht der Darm sogar die außergewöhnliche Größe von 28 qcm. Der absolute Wert des lymphoiden Gewebes zeigt bei beiden Kontrollen keine deutliche Vermehrung. So müssen die relativen Werte denen der Normaltiere gegenüber etwas sinken, bei Tier 48 könnte man sogar von einer relativen Verarmung des Darmes an lymphoidem Gewebe sprechen. Die ungewöhnlich hohe Menge lymphoiden Gewebes, die sich bei Thyroxinmaus Nr. 57, welche während des Versuches zweimal geworfen hatte, findet, soll hier nicht berücksichtigt werden, weil sie möglicherweise durch Thyroxin mitbedingt ist. Auf die Unterschiede zwischen den Tieren, die einmal geworfen (größeres Körpergewicht, mehr l. G., kleinere Darmfläche) und jungfräulichen Tieren wurde oben bei der Beschreibung der VI. Reihe bereits hingewiesen. Es scheint, daß die Darmfläche sich weitgehend den funktionellen Bedürfnissen anzupassen vermag, indem sie während der Schwangerschaft zunimmt und sich nach deren Beendigung wieder zurückbildet. Beziehungen zwischen der Größe der Darmfläche und der Menge des lymphoiden Gewebes im Sinne einer Proportionalität sind sicher vorhanden, aber doch nur sehr locker. Mehrmals wurde beobachtet, daß innerhalb einer Reihe gerade auf die kleinste Darmfläche die größte Menge lymphoiden Gewebes traf oder umgekehrt. Wenn nun auch die Unterschiede der Werte für die Darmflächen wie für die Werte des lymphoiden Darmgewebes in seiner Gesamtheit innerhalb einer Reihe im allgemeinen nur gering sind, so muß dadurch doch der relative Reichtum der Därme in ein und derselben Reihe oft ein recht verschiedener sein.

Versuche mit Thyroxin und Schilddrüsensubstanz.

Nach dieser Klärung des quantitativen Verhaltens des lymphoiden Darmgewebes im normalen Leben konnte an die Prüfung seiner experimentellen Beeinflußbarkeit gedacht werden.

Nachdem Friedrich v. Müller 1893 nachdrücklich auf die Vergrößerung der regionären Lymphdrüsen bei der Basedowschen Krankheit aufmerksam gemacht hatte, schenkte man dem Verhalten des gesamten lymphatischen Apparates allgemeine Aufmerksamkeit. Zahlreiche Angaben über Vergrößerungen auch des übrigen lymphatischen Apparates finden sich in der Literatur. Man darf aber nicht vergessen, daß wohl die meisten der älteren Untersucher bei ihrer Schätzung von einer zu niederen Norm ausgingen. Doch wird man, wenn trotz der Schwere der Erkrankung und der allgemeinen Abmagerung das lymphoide Gewebe nur in derselben Ausbildung wie beim Gesunden bestehen blieb und daher den an seinen reduzierten Bestand gewöhnten Untersuchern schon vermehrt erschien, nach einer Erklärung dieses regelwidrigen Verhaltens fragen müssen. Die Antworten, welche die Literatur gibt, zerfallen in zwei grundsätzlich verschiedene: die einen nehmen diese Erscheinungen als „Teilsymptome der abnormen Konstitution", die anderen führen sie direkt oder indirekt auf die veränderte Tätigkeit der Schilddrüse zurück.

Die genauere Kenntnis der Norm während der verschiedenen Lebensalter ist die unerläßliche Voraussetzung einer Beurteilung der Menge des lymphoiden Gewebes in diesen Krankheitsfällen. Hellman hat sich der mühevollen Arbeit unterzogen, den Mengenwechsel des lymphoiden Gewebes beim Kaninchen festzustellen und auch Wege gewiesen und schon beschritten, die zur Klärung dieser Verhältnisse beim Menschen führen müssen.

Von dem krankhaft veränderten Material aus Hellmans Arbeiten interessieren uns besonders einige Basedow-Fälle und ein Fall von Thyreoaplasie. Letzterer wurde sehr eingehend untersucht in bezug auf das lymphoide Gewebe im Darm, im Mesenterium und in der Milz. Der Autor kommt dabei zu folgendem Ergebnis: „Irgendwelche bindende Schlüsse darüber, wie sich die Menge des lymphoiden Gewebes im vorliegenden Falle zur Menge des lymphoiden Gewebes in normalen Fällen verhält, lassen sich gegenwärtig mangels normaler Vergleichswerte nicht ziehen. Einige Beobachtungen, die ich gemacht habe, deuten jedoch mit einiger Wahrscheinlichkeit darauf hin, daß das lymphoide Gewebe in diesem Falle von Thyreoaplasie in geringerer Menge vorhanden war als bei normalen Fällen." Bei einem Basedow-Fall, der allerdings erst einige Tage nach der Strumaoperation an Bronchopneumonie starb, fand Hellman keine Vermehrung des lymphoiden Gewebes. Wohl aber glaubte er eine solche in den zwei anderen Fällen, die in unmittelbarem Anschluß an die Operation starben, feststellen zu können. Im ersten Falle muß man mit der Möglichkeit rechnen, daß auch hier zur Zeit der Operation eine Hyperplasie des lympha-

tischen Apparates bestand, die aber während der folgenden, schweren Krankheitstage sich rückbildete und beim Eintritt des Todes die Norm erreicht hatte. Leider bringt Hellman für diese Därme keine zahlenmäßigen Wertangaben. Immerhin ermöglicht sein Verfahren des Durchsichtigmachens der Därme mit Essigsäure, nachfolgender Färbung und photographischer Aufnahme eine genauere Schätzung und ein zuverlässigeres Vergleichen mit ebenso behandelten normalen Därmen.

Eigene Beobachtungen.

II. Thyroxin- und Schilddrüsentiere.

Für die folgenden Thyroxinversuche wurde das Tiermaterial benutzt, das auch für die Versuche von Glaser über den Einfluß des Thyroxins auf das Pankreas diente. Die Versuche selbst wurden von Glaser ausgeführt und von ihm eingehend in seiner Arbeit über „Thyroxinversuche an weißen Mäusen" besprochen. Hier handelt es sich nur um das Darmmaterial der Versuche 11 (A), 12 (B) und 13 (C). Dieselben Versuchsreihen wurden auch von Tietze bei seinen Untersuchungen „über die Beziehungen zwischen Schilddrüsensekretion und Milzgröße" verwertet.

Versuch A. Sieben weiße Mäuse eines Wurfes, 14 Wochen alt. Jedes Versuchstier erhielt 5 × 0,01 mg, 5 × 0,02 mg, 2 × 0,04 mg, 5 × 0,01 mg, 5 × 0,02 mg, 6 × 0,04 mg, 11 × 0,08 mg, 9 × 0,16 mg, im ganzen also 2,94 mg Thyroxin subkutan unter die Haut des Rückens injiziert. Es wurde dafür gesorgt, daß in den Käfigen stets Futter im Überschuß vorhanden war, da sich die Freßlust der Thyroxintiere bald ganz erheblich steigerte. Bei der Sektion zeigte sich, daß eines der beiden Kontrolltiere trächtig war und daher zum Vergleich nur mit Vorsicht zu verwenden ist. Nachdem während der ersten Versuchszeit das Gewicht des männlichen Kontrolltieres dem der Thyroxintiere annähernd parallel läuft, beginnt die Gewichtskurve der letzteren etwa vom 14.—25. Versuchstag steiler anzusteigen als bei der Kontrolle. Bei höheren Thyroxindosen kommt sie allmählich zum Stillstand und fällt in den letzten Tagen deutlich ab, so daß der Versuch mit einem geringen relativen Untergewicht der Tyroxintiere „bei nicht unbeträchtlicher absoluter Gewichtszunahme" schließt. Glaser stellt für die letzten Tage einen „Zustand progredienter Inanition" fest und hält es für wahrscheinlich, „daß bei der Gewichtszunahme (bzw. der nur geringen relativen Gewichtsabnahme) bei den Tyroxintieren auch eine Wasserretention infolge Niereninsuffizienz eine Rolle spielt". Bemerkenswert ist die Vergrößerung des Thymus und der Nebennieren und die von Tietze festgestellte starke Vergrößerung der Milz.

Die Darmflächen der Kontrolltiere sind zu verschieden, als daß ihrem Mittelwert einige Bedeutung beigelegt werden könnte. Fast um 10 qcm be-

trägt die Darmfläche des trächtigen Tieres mehr als die der normalen Kontrolle, wogegen das lymphoide Gewebe an Menge geringer ist als beim männlichen Kontrolltier. So entsteht natürlich auch eine relative Armut des Darmes des Kontrolltieres Nr. 48 an lymphoidem Gewebe. Das Tier wurde vom Vergleich mit den Thyroxintieren ausgeschlossen. Während des Versuchs fiel die starke Freßlust der Thyroxintiere auf. Trotzdem ist der mittlere Wert ihrer Darmfläche kleiner als die Darmfläche des Kontrolltieres. Das lymphoide Gewebe der Versuchstiere dagegen zeigt eine absolute und natürlich noch deutlicher eine relative Vermehrung.

Versuch B. Sieben Mäuse eines Wurfes im Alter von 16 Wochen. Jedes Versuchstier erhielt 61 × 0,01 mg Thyroxin subkutan und während der ganzen Versuchsdauer ein überreichliches Futterangebot. Es wurde bei den Thyroxintieren „ein erhebliches Mästungsresultat erzielt", „eine doppelte Gewichtszunahme gegenüber den Kontrollmäusen". Leider warf die Thyroxinmaus Nr. 57 während des Versuchs zweimal, zuletzt 12 Tage vor seiner Beendigung. Ihre Werte sollen, da sie zu weit von denen der übrigen Versuchstiere abweichen, nicht zur Berechnung der Mittelwerte mit herangezogen werden. Noch bedauerlicher ist, daß auch in diesem Versuch eine Kontrollmaus (Nr. 55) am 33. Versuchstag warf. Doch sind ihre Werte nicht so extrem, daß sie nicht mit Vorsicht zu einem Vergleich verwendet werden könnten. Die Darmfläche der Thyroxintiere ist beträchtlich kleiner als die der Kontrolltiere. Der absolute Wert des lymphoiden Gewebes zeigt bei Versuchs- wie bei Vergleichstieren keinen wesentlichen Unterschied. Erst wenn man die auf die Flächeneinheit treffende Menge des lymphoiden Gewebes berechnet, findet man für die Thyroxintiere einen höheren Wert, als für die Kontrollen. Läßt man das weibliche Kontrolltier mit seiner großen Darmfläche, seiner großen absoluten Menge und seiner relativen Armut an lymphoidem Gewebe unberücksichtigt, dann sind Darmfläche und Summe des lymphoiden Darmgewebes bei den Thyroxintieren größer, die relative Menge aber ist geringer als bei dem Vergleichstier.

Versuch C. Sechs Tiere eines Wurfes im Alter von 20 Wochen. Da Thyroxintier Nr. 65 erkrankt, wird es durch eine Maus aus einem anderen Wurf ersetzt. Die Tiere bekommen eine für Normaltiere zur Erhaltung der Gewichtskonstanz ausreichende Nahrungsmenge, befinden sich also infolge der durch Thyroxin bedingten Stoffwechselsteigerung unter Futterbeschränkung. Die Thyroxintiere erhalten 5 × 0,01 mg, 5 × 0,02 mg, 5 × 0,04 mg und 7 × 0,08 mg = 0,91 mg Thyroxin subkutan. Sie erleiden rasch bedeutende Gewichtsverluste, ungefähr 25% des Anfangsgewichts, zwei Tiere gehen an Inanition zugrunde, die übrigen werden getötet.

Bei der Untersuchung findet man die Darmfläche der Thyroxintiere nur um wenig kleiner als die der Vergleichstiere, dagegen zeigt das lymphoide Gewebe eine ganz beträchtliche Abnahme, die sich eben so deutlich in den absoluten wie in den relativen Werten ausdrückt. Zwei der Thyroxintiere besitzen keine Peyerschen Haufen aus der IV. Größengruppe mehr.

Versuche mit Schilddrüsensubstanz.

Für die nachfolgenden Untersuchungen wurde das Tiermaterial benützt, das auch für Tietzes Untersuchungen „über die Beziehungen zwischen Schilddrüsensekretion und Milzgröße" verwendet wurde. Diese Versuche, welche von Tietze angestellt wurden, sind in seiner Arbeit ausführlich besprochen. Hier handelt es sich um das Darmmaterial der Versuche I, II und V.

I. Versuch. Sechs männliche Mäuse gleichen Wurfs im Alter von 4½ Monaten. Die vier Versuchstiere erhielten 47 mal 0,01 g Schilddrüsentrockensubstanz, dazu ein überreiches Futterangebot. Die Tiere Nr. 3 und Nr. 4 erlitten einen Gewichtsverlust, Nr. 1 und Nr. 2 nahmen zu, ebenso die Kontrollen. Für die Schilddrüsentiere ist der mittlere Wert des Anfangsgewichts gleich dem des Endgewichts. Ihre Darmfläche ist jedoch bedeutend größer als bei den Vergleichstieren. Nur einen geringen Mehrwert weist die Summe des lymphoiden Gewebes bei den Versuchstieren auf. Entsprechend dieser geringen Differenz des lymphoiden Gewebes einerseits und der verhältnismäßig größeren der Darmfläche andererseits besitzen die Därme der Versuchstiere relativ weniger lymphoides Gewebe als die der Kontrollen.

II. Versuch. Sechs männliche Mäuse gleichen Wurfes im Alter von fast 5 Monaten. Die Versuchstiere bekamen 33 mal 0,01 g Schilddrüsentrockensubstanz. Als Futter erhielten sie täglich 3 g Kuchen und 3 ccm Milch, eine Menge, bei der sich die Kontrollen im Körpergleichgewicht hielten. Anfangs bestanden nur unwesentliche Gewichtsunterschiede zwischen den einzelnen Tieren. Bei Beendigung des Versuchs aber differierten Kontrollen und Versuchstiere um 8 g. Eine entsprechende Reduktion weist das lymphoide Darmgewebe der Schilddrüsentiere auf. Alle bei ihnen gemessenen Werte liegen zum Teil sogar tief unter denen der Kontrollen. Da bei diesen Versuchstieren aber auch die Darmflächen bedeutend kleiner sind, kommt der Verlust an lymphoidem Gewebe deutlicher in den absoluten als den relativen Werten zum Ausdruck. Auch hier macht sich der Schwund des lymphoiden Gewebes, besonders in der IV. Größengruppe, bemerkbar. Seine Hauptmenge liegt bei den Schilddrüsentieren in der III. Gruppe. Noch deutlicher als die Verringerung des lymphoiden Darmgewebes ist die Verkleinerung der Milz.

In einem anderen Versuch, der von Saller ausgeführt wurde und bei ihm als fünfter Schilddrüsenversuch beschrieben ist, wurden unter ähnlichen Versuchsbedingungen, nämlich eine Fütterung, bei der die Kontrollen regelrechtes Wachstum zeigten, jüngere Tiere, die sich in „der der zweiten Füllung unmittelbar folgenden Stufe verlangsamter Körpergewichtszunahme" befanden, also etwa in der 5.—6. Lebenswoche standen mit 43 mal 5 mg Schilddrüsensubstanz behandelt. Bei diesen Tieren befand sich also das lymphoide Gewebe noch in voller Entwicklung. Sehr groß ist die Verschiedenheit der Reaktion der einzelnen Tiere auf die Schilddrüsengaben. Während ein Teil der Tiere trotz Futterbeschränkung erheblich zunahm, zeigt eines fast Gewichtsstillstand, eines sogar Abnahme. Dieser bedeutenden

Variation im Verhalten der Gewichte entspricht eine ebensolche bei allen anderen Werten. Zurückzuführen sind alle diese Erscheinungen wohl auf die individuell verschiedene Reaktion der Tiere, und auf die Tatsache, daß sie nicht einem Wurf angehörten. Die Mittelwerte ergeben für die Schilddrüsentiere eine viel geringere Gewichtszunahme als für die Kontrollen. Die absolute Menge des lymphoiden Gewebes ist in den Därmen der Schilddrüsentiere deutlich kleiner als in denen der Vergleichstiere. Dieser Unterschied verschwindet fast, wenn man den relativen Reichtum des Darmes an lymphoidem Gewebe berechnet, da auch hier wieder die Darmfläche der Schilddrüsentiere an Größe bedeutend hinter der der Kontrollen zurücksteht.

V. Versuch. Sechs männliche Mäuse gleichen Wurfes erhielten außer einer reichlichen Menge Wassers keine Nahrung. An vier Tieren wurde täglich 0,01 g Schilddrüsentrockensubstanz in Pillenform verabreicht. Versuchstiere wie Kontrollen lebten unter diesen Bedingungen höchstens 5 Tage. Bei den Schilddrüsentieren war weder der Gewichtssturz verstärkt, noch trat der Tod früher ein. Auch konnte bei diesem Versuch keine Wirkung der Schilddrüsensubstanz auf das Milzgewicht, die doch bei allen bisherigen Untersuchungen so eindeutig war, beobachtet werden. Bei Schilddrüsentieren wie bei Kontrollen war das Milzgewicht übereinstimmend „um wenigstens 50% vermindert". Auch beim lymphoiden Darmgewebe gelingt es nicht, eine besondere Wirkung der Schilddrüsensubstanz nachzuweisen. Daß die Därme der Kontrolltiere ein wenig reicher an lymphoidem Gewebe sind, findet durch die Kleinheit des Darmes Nr. 22 seine Erklärung.

Besprechung der Versuche.

Versuch A. Bei den Thyroxintieren fällt zunächst die Kleinheit ihrer Darmfläche auf, welche im Gegensatz zu ihrer oben erwähnten Freßlust steht, während doch die Beobachtungen an trächtigen Mäusen auf eine weitgehende Anpassungsfähigkeit der Darmfläche an die Nahrungsmenge hinweisen. Die Werte des lymphoiden Gewebes könnten unter Umständen noch höher sein, wenn die Tiere vor dem Eintritt der Inanition obduziert worden wären. Auf eine Involution des lymphoiden Gewebes der Thyroxintiere weisen vielleicht seine niederen Werte in der IV. Follikelgruppe hin.

Immerhin muß man bedenken, daß der Gesamtwert des lymphoiden Darmgewebes bei dem männlichen Kontrolltier inmitten der Grenzen liegt, welche die extremen Werte desselben Gewebes bei den Thyroxintieren bilden, daß also ein sicherer Beweis für die Vermehrung lymphoiden Darmgewebes durch diesen Versuch nicht erbracht ist.

Versuch B. Man könnte auch hier noch versucht sein, eine ganz geringgradige Vermehrung des lymphoiden Darmgewebes unter dem Einfluß des Thyroxins anzunehmen. Bedenkt man aber die starke

Beeinflussung des Körper- und Milzgewichtes durch die Thyroxingaben, ferner, daß in diesem Versuch die Gewichtskurve der Versuchstiere sich immer noch im Ansteigen befand, dann wird die Erwartung, daß eine Beeinflussung des lymphoiden Darmgewebes im Sinne der Vermehrung, wenn sie überhaupt vorhanden ist und nicht auf der toxischen Wirkung des Thyroxins beruht, sich in diesem Fall besonders deutlich bemerkbar machen müsse, nicht ganz ungerechtfertigt sein. Wenigstens wurde durch den Ausfall dieses Versuchs der Einwand, das lymphoide Gewebe möchte durch irgendwelche unspezifische Intoxikationen oder Infektionen, die sich bei der Injektionstechnik nicht ohne weiteres ausschließen lassen, beeinflußt sein, entkräftet.

Beachtenswert sind die Tiere Nr. 55 und 57, welche beide während des Versuchs geworfen haben. Wie in den früheren ähnlichen Fällen finden wir hier eine besonders große Darmfläche. Die absoluten Mengen des lymphoiden Gewebes liegen bei Kontrolltier Nr. 55 innerhalb der Grenzen des Normalen, während sie bei Thyroxintier Nr. 57 als außerordentlich hoch zu bezeichnen sind. Dagegen sind bei diesem die relativen Mengen durchaus normal, während der Darm des Kontrolltieres als arm an lymphoidem Gewebe bezeichnet werden muß.

Versuch C. Die oben ausgesprochene Vermutung, daß eine Verminderung des lymphoiden Gewebes sich zuerst in der IV. Gruppe bemerkbar macht, wird hier durch die mangelhafte Ausbildung der Peyerschen Haufen dieser Gruppe bestätigt. Im übrigen zeigt der Versuch nur, daß auch bei der durch Thyroxinwirkung hervorgerufenen Inanition das lymphoide Gewebe einer starken Involution anheimfällt und daß eine Reizwirkung, die bei reichlicher Ernährung und mittlerer Dosierung dem Thyroxin vielleicht zukommt durch die bei beschränkter Ernährung eintretende Inanition völlig unterdrückt wird.

Von diesen drei Thyroxinversuchen spricht der erste (A) vielleicht für eine Vermehrung des lymphoiden Darmgewebes unter dem Einfluß großer Thyroxindosen und überreicher Fütterung. Der zweite Versuch (B), bei welchem mit ebenfalls überreicher Fütterung kleine Thyroxindosen gegeben wurden, zeigt kein deutliches Ergebnis, vielmehr findet man bei Thyroxin- wie Vergleichstieren annähernd gleich viel lymphoides Darmgewebe. Der dritte Versuch (C) beweist, daß auch bei der durch Thyroxin hervorgerufenen Inanition das lymphoide Darmgewebe rasch rückgebildet wird. Vergleicht man die Ergebnisse dieser Untersuchungen mit denen, welche Tietze bei Bestimmung der Milzgewichte an denselben Versuchsreihen erhielt, so findet man dort viel klarere Ergebnisse als hier; bei Versuch A und B deutliche Vergrößerung der Milz, bei C ebenso deutliche Verkleinerung. Was Hellman bereits für das Kanin-

chen festgestellt hat, daß nämlich die Ausbildung des lymphoiden Gewebes an verschiedenen Stellen innerhalb eines Organismus recht verschieden sein kann, das gilt auch für die Maus. Das lymphoide Darmgewebe und das lymphoide Gewebe der Milz sind im Grad ihrer Ausbildung im vorliegenden Fall weitgehend voneinander unabhängig.

Versuche mit Schilddrüsensubstanz.

Überblickt man die Versuche, in welchen bei Futter ad libitum Schilddrüse (Versuch I) oder Thyroxin (Versuch A und B) verabreicht wurden, so fällt auf, daß bei allen drei Versuchen der absolute Mittelwert für das lymphoide Gewebe bei den Versuchstieren etwas höher liegt als bei den Vergleichstieren. Mit der Steigerung der Gefräßigkeit der Versuchstiere kann vielleicht ihre Darmfläche auch etwas zunehmen (Versuch B und Versuch I), weshalb diese Därme verhältnismäßig wenig lymphoides Gewebe besitzen. Die Unterschiede der Werte bei Versuchstieren und Kontrollen sind so gering, daß es zu gewagt wäre, aus diesen wenigen Versuchen irgendwelche Schlüsse zu ziehen, zumal nur für einen Versuch (Versuch I) zwei Normaltiere zur Verfügung stehen. Wenn man die normale Variation, wie sie uns im ersten Teil dieser Untersuchungen begegnete berücksichtigt, wird man zu beurteilen vermögen, wie leicht Zufälligkeiten hier hereinspielen können. Auch die beiden Futterbeschränkungsversuche (Versuch C und H) zeigen eine gewisse Übereinstimmung: In beiden Reihen ist die Darmfläche der Versuchstiere kleiner als die der Kontrollen. Das wird bei Versuch H entsprechend der stärkeren Abnahme des Körpergewichts deutlicher als bei Versuch C. Verhältnismäßig stärker als die Abnahme der Darmfläche ist der Schwund des lymphoiden Gewebes.

Bemerkenswert an Versuch V ist die Tatsache, daß die Hungerinvolution des lymphoiden Darmgewebes der Abnahme des Milzgewichtes nicht parallel zu laufen scheint, sondern weit langsamer verläuft. Für Darm Nr. 17, den größten, mit der größten Menge lymphoiden Gewebes ist es kaum möglich, daß er vor Versuchsbeginn die doppelte Menge lymphoiden Gewebes besessen habe. Freilich stehen die Ergebnisse der zweidimensionalen Messung des lymphoiden Gewebes den Bestimmungen des Gewichtes und des Rauminhaltes, wie sie von Tietze bei der Milz vorgenommen wurden an Genauigkeit weit nach und sind nicht ohne weiteres mit ihnen zu vergleichen.

Die mehrfach beobachtete Verkleinerung der Darmfläche bei den Thyroxin- und Schilddrüsentieren der Futterbeschränkungsversuche hängt vielleicht mit einer Entzündung und Atrophie des Darmes zusammen, welche auf die toxische Wirkung der verabreichten Sub-

stanzen zurückzuführen ist, die während des Versuchs durch weiche bis breiige Stühle sich bemerkbar machte und bei der Sektion teils durch starke Injektion der Darmgefäße, und Rötung der Schleimhaut, teils durch Verfärbung, glasiges Aussehen und Schlaffheit der Darmwand und durch den flüssigen Darminhalt auffiel.

Zusammenfassung.

1. An weißen Mäusen wurde die Menge des lymphoiden Darmgewebes während der postfötalen Entwicklung bestimmt und seine Beeinflußbarkeit durch Thyroxin und Schilddrüsensubstanz geprüft.

2. Bei den normalen Tieren findet in den ersten drei Lebenswochen ein langsames Wachstum des in der Darmschleimhaut vorhandenen lymphoiden Gewebes statt. Dann setzt ein rascheres Wachstum ein. Im fünften Monat hat es den Höhepunkt seiner Ausbildung erreicht. Darauf beginnt die Involution. Bei den älteren Tieren wurde wieder etwas mehr lymphoides Gewebe gefunden.

3. Unterschiede in bezug auf die Menge des lymphoiden Darmgewebes bei den Geschlechtern wurden nicht gefunden.

4. Bei einigen trächtigen Tieren waren die Darmflächen groß, doch nicht abnorm. Das lymphoide Gewebe war nicht vermehrt.

5. Die Reaktion des lymphoiden Gewebes bei Verabreichung von Thyroxin oder Schilddrüsensubstanz hängt eng mit der Fütterung zusammen.

6. Eine Vermehrung des lymphoiden Gewebes durch Thyroxin oder Schilddrüsensubstanz konnte nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden.

7. Bei der durch Thyroxin oder Schilddrüsensubstanz erzeugten Inanition wird auch das lymphoide Darmgewebe vermindert.

8. Das lymphoide Darmgewebe reagiert, wenn überhaupt, träger als die Milz, doch gleichsinnig bei Thyroxin oder Schilddrüsensubstanzeinwirkung.

Zum Schlusse danke ich Herrn Prof. Dr. Romeis für die Überlassung der Arbeit und für seine Unterstützung bei deren Durchführung.

Literatur.

Arnsdorff: Die Noduli aggregati (Peyeri) bei den Fleischfressern. Arch. f. wiss. prakt. Tierheilkd. 51, 1924.

Carlens: Studien über das lymphatische Gewebe bei einigen Haustieren, mit besonderer Berücksichtigung der embryonalen Entwicklung, der Mengenverhältnisse und der Altersinvolution dieses Gewebes im Dünndarm des Rindes. Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. 86, 1928.

Glaser: Thyroxinversuche an weißen Mäusen. Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. 80, 1926.

Hellman: Die normale Menge des lymphoiden Gewebes beim Kaninchen in verschiedenen postfötalen Altern. Beitr. z. Konstitutionsfrage. Upsala Läkaref s. Förh 19, 1914.

— Die Bedeutung der Sekundärfollikel. Beitr. z. path. Anat. u. Allg. Path. 68, 1921.

— Zur Frage des Status lymph. Untersuchungen über die Menge des lymphoiden Gewebes, besonders des Darmes bei Menschen mittels einer quantitativen Bestimmungsmethode. Zeitschr. f. Konstitutionslehre, Bd. 8, 1922.

— Ein Fall von Thyreoaplasie. Abt. II. Die lymph. Organe. Ebenda Bd. 8, 1922.

— Die Altersanatomie der menschlichen Milz. Ebenda Bd. 12, 1926.

— Lymphgefäße, Lymphknötchen und Lymphknoten. Handb. d. mikroskop. Anatomie d. Menschen 1930.

May: Vergleichende anatomische Untersuchungen der Lymphfollikelapparate des Darmes der Haussäugetiere. Diss. Gießen 1903.

— Über die Lymphfollikelapparate des Darmkanals der Haustiere. Zeitschr. f. Tiermedizin 1905.

Passow: Über das quantitative Verhalten der Solitärfollikel und Peyerschen Haufen des Dünndarms. Diss. Berlin 1883.

— Über das quantitative Verhalten der Solitärfollikel und Peyerschen Haufen des Dünndarms. Virchows Arch. Bd. 100.

Saller: Untersuchungen über die männliche Keimdrüse der weißen Hausmaus. Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 80, 1926.

— Untersuchungen über das Wachstum bei Säugetieren I. Roux Arch. f. Entw.-Mech. d. Org. **111**, 453.

Tietze: Über die Beziehung zwischen Schilddrüsensekretion und Milzgröße. Ebenda Bd. 80, 1926.

Trautmann: Die embryonale und postembryonale Entwicklung der Cardiadrüsenzone im Magen von Sus scrofa sowie die Ausbildung und physische Bedeutung des lymph. (zytoplastischen) Gewebes in derselben. Anat. Anzeiger Bd. 60.

Wegelin: Schilddrüse, im Handbuch der spez. path. Anat. von Henke und Lubarsch. Bd. 8, 1926.

Lebenslauf.

Geboren wurde ich, Paul Zeitler, am 13. Januar 1902 zu München als Sohn des Städt. Bauamtmanns Georg Zeitler. Besuchte von 1912 bis 1921 das Theresiengymnasium zu München, erhielt dortselbst das Zeugnis der Reife.

Das Studium der Medizin begann ich im S.S. 1921 an der Universität München, woselbst ich im Herbst 1923 das Physikum und im Herbst 1926 das Staatsexamen ablegte.

Als Medizinalpraktikant war ich an der ersten medizinischen Abteilung des Krankenhauses München-Schwabing (von Januar bis Mai 1927), am Anatomischen Institut (von Juni bis August), an der Chirurgischen Abteilung des städtischen Krankenhauses zu Danzig (August bis jetzt) tätig.

Seit 1. Januar 1928 bin ich an dieser Abteilung als Volontärarzt beschäftigt.